



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112402** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61K 31/00**  
**A61K 35/00**  
**A61P 15/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 07601</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Шурпак Сергій Олександрович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>11.07.2016</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.12.2016</b>	<b>вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.12.2016, Бюл.№ 23</b>	

**(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ ЕТАПНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я**

**(57) Реферат:**

Спосіб терапії хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивної функції включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення медикаментозних препаратів. Проводять етапне лікування, тривалість якого складає 4 менструальних цикли (МЦ), впродовж всього лікувального періоду призначають препарат вітаміну D Аквадетрим по 500 МО 1 раз на добу, антиоксиданти та, диференційовано, відповідно до фаз МЦ, послідовно використовують антибіотики і мікронізований прогестерон на тлі введення ректальних супозиторіїв "Дистрептаза". Після закінчення курсу лікування хронічного ендометриту пацієнткам рекомендують до зачаття продовжувати прийом препарату вітаміну D Аквадетрим та у другу фазу МЦ - прийом мікронізованого прогестерону в зручному для пацієнток шляху введення у попередніх рекомендованих дозах.

**UA 112402 U**



Корисна модель належить до медицини, зокрема лікування пацієнток з хронічним ендометритом та порушеннями репродуктивної функції (вторинне безпліддя, звичне невиношування вагітності) з позицій подолання оксидативного стресу та з урахуванням патогенетичної багатовекторності хронічного ендометриу.

Значний негативний вплив на здоров'я жінок найбільш активного репродуктивного віку внаслідок особливостей патогенезу справляють запальні захворювання органів малого таза, що реалізується комплексом негативних наслідків, серед яких безпліддя і звичне невиношування вагітності займають ключове місце. При цьому зазначені ускладнення можуть бути як наслідком перенесеного гострого запального процесу в ендометрію, так і результатом хронізації запалення. Частота виявлення хронічного ендометриу (ХЕ) в загальному числі біопсій ендометрію коливається від 2 % до 45 %, що обумовлено низькою специфічністю і чутливістю клінічних діагностичних прийомів, відсутністю чітко виробленої концепції побудови морфологічного діагнозу [Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease / H.C.Wiesenfeld, S.L.Hillier, M.A.Krohn [et al.] // Obstet Gynecol. - 2002. - № 100. - P. 456-463]. Оптимізація лікування з повноцінним відновленням структурно-функціональних властивостей ендометрія і подоланням асоційованих з ХЕ репродуктивних порушень залишається надзвичайно актуальним.

Пацієнткам з хронічним ендометритом притаманне виражене інтерстиційне запалення та порушення ангіоархітекτονіки ендометрію: склерозування стінок судин, утворення периваскулярного склерозу навколо спіральних артерій і в базальних відділах ендометрію, що призводить до розвитку ішемії ендометрію. Ішемія розвивається за рахунок порушення мікроциркуляції на тлі пошкодження судинної ендотеліальної поверхні (внаслідок персистенції інфекції), підвищується коагуляційний потенціал крові та формуються тромбози. Нерівномірний фіброз строми ендометрію при ХЕ призводить до істотного зниження кровотоку через редукцію капілярного русла, що обумовлює низьку концентрацію антибактеріальних препаратів, імунних клітин в тканинах запалення та неможливість досконалого лікування.

Незважаючи на довготривалу історію лікування ХЕ на сьогодні не існує єдиних підходів до його терапії. Сучасний широкий арсенал лікарських засобів, що використовуються при лікуванні хронічного ендометриу на тлі вторинного безпліддя, звичного невиношування вагітності, включає ряд фармакологічних груп препаратів з різними механізмами дії, що не завжди забезпечує ефективність полікомпонентних схем лікування. Досі не створена єдина модель патогенетичної терапії, яка б дозволила зробити оптимальний вибір раціональних медикаментозних комплексів та часу початку і тривалості терапії.

Відомий спосіб лікування пацієнток з хронічним ендометритом та вторинним безпліддям включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення природного індуктора  $\alpha$ -інтерферона - ридостина. Недоліком найближчого аналога є використання тільки препарату ридостин, який здійснює корекцію локальних імунних змін та порушень рецепторного апарата статевих стероїдних гормонів в слизовій оболонці матки при її хронічному запаленні [Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. - М., 2007. - 21 с.].

Однією з причин невисокого ефекту лікування пацієнток з хронічним ендометритом є ігнорування багатовекторності та тривалості змін в ендометрію.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб терапії хронічного ендометриу у жінок з порушеннями репродуктивної функції шляхом етапного діагностично-лікувального ведення жінок з урахуванням механізмів формування і взаємозв'язку різних аспектів патогенетичного ланцюга хронічного запального процесу в ендометрію, послідовною елімінацією інфекційного чинника із застосуванням антибіотиків широкого профілю.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі терапії хронічного ендометриу у жінок з порушеннями репродуктивної функції, що включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення медикаментозних препаратів, згідно з корисною моделлю, проводять етапне лікування, тривалість якого складає 4 менструальних цикли (МЦ), впродовж всього лікувального періоду призначають препарат вітаміну D Аквадетрим по 500 МО 1 раз на добу, антиоксиданти та, диференційовано, відповідно до фаз МЦ, послідовно використовують антибіотики і мікронізований прогестерон на тлі введення ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" і після закінчення курсу лікування ХЕ пацієнткам рекомендують до зачаття продовжувати прийом препарату вітаміну D Аквадетрим та у другу фазу МЦ - прийом мікронізованого прогестерону в зручному для пацієнток шляху введення у попередніх рекомендованих дозах.

Поставлена задача вирішується також тим, що в першу фазу МЦ призначають препарати тетрациклінового ряду (доксидиклін) та макроліди (джозаміцин) у терапевтичному дозуванні

впродовж 14 діб на фоні застосування ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" по 1 супозиторію 3 рази на добу протягом 3 діб з наступним введенням по 1 супозиторію 2 рази на добу 3 доби і по 1 супозиторію 1 раз на добу 3 доби.

Поставлена задача вирішується також тим, що у другу фазу МЦ (з 12-14 дня МЦ) впродовж 14 діб призначають вітамін Е по 400 МО 1 раз на добу та мікронізований прогестерон сублінгвально або вагінально в офіційному дозуванні (150 мг на добу при сублінгвальному введенні та 200 мг при вагінальному) на фоні введення ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" (по 2 супозиторії на добу).

Основною метою пропонованого комплексу лікування є усунення морфофункціональних змін ендометрію та відновлення його рецептивності, що досягають оптимізацією лікування з повноцінним відновленням структурно-функціональних властивостей ендометрію і подоланням асоційованих з ХЕ репродуктивних порушень.

У патогенезі та розвитку запальних захворювань органів репродуктивної системи істотне значення мають неспецифічні біохімічні процеси, що визначають реактивність організму, його адаптивний потенціал у відповідь на дію ендогенних і екзогенних факторів. Розуміння особливостей патогенезу ХЕ є запорукою адекватної, ефективно і науково обґрунтованої терапії.

Хронічний ендометрит найбільш повно відповідає визначенню хронічного продуктивного інтерстиційного запалення. При продуктивному запаленні, серед якого розрізняють проміжне (інтерстиційне), гранульоматозне запалення, запалення з утворенням папілом і кондилом, сильно виражена стадія проліферації (розмноження) клітинних елементів, інші стадії (альтерація і ексудація) не виражені. Інтерстиційне запалення, що має переважно хронічний перебіг, характеризується утворенням клітинних інфільтратів в стромі ендометрію, які за складом клітин можуть бути макрофагальними, поліморфно-клітинними, плазмоклітинними тощо. Тривала і часто безсимптомна персистенція мікроорганізмів в ендометрії призводить до виражених змін в структурі тканини, перешкоджає нормальній імплантації і плацентації, а також викликає порушення проліферації і нормальної циклічної трансформації ендометрію [Пауков В. С. Патогенетические аспекты хронического воспаления / В.С.Пауков, Б.Б.Салтыков // Арх. патологии. - 1998. - № 1. - С. 34-38].

Виходячи з виявлених механізмів розвитку, залучених у виникнення та прогресування ХЕ, його ефективна терапія повинна бути спрямована на ключові ланки патогенезу захворювання, при цьому згідно з сучасними уявленнями, оптимальним є обґрунтована етапність лікування. Проведення етапного лікування з послідовною елімінацією інфекційного чинника із застосуванням антибіотиків широкого профілю на тлі ферментного препарату "Дистрептаза", який містить фібринолітик - стрептокіназу (15000 МД) та протеолітик - стрептодорназу (1250 МО), відновлення балансу вітаміну D, корекція процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) стимуляцією природних антиоксидантних систем, відновлення функціонального стану ендометрію шляхом застосування мікронізованого прогестерону у другу фазу МЦ на фоні повторного застосування ферментного препарату "Дистрептаза" дозволяє відновити репродуктивну функцію у жінок з ХЕ в цілому за сукупними параметрами оцінки ефективності (настання та доношування вагітності при безплідді та звичному невиношуванні вагітності).

На першому етапі лікування має проводитись елімінація інфекційного агента з обов'язковим урахуванням патогенетичних змін, тоді як наступні лікувальні заходи спрямовані на відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрію. Такий підхід сприяє не тільки на усунення причин, які викликали запальний процес, а ліквідації його наслідків, що включає усунення вторинних ушкоджень, ішемії тканини, відновлення локальної гемодинаміки та рецепторного апарату ендометрію.

Оснву базової антибактеріальної терапії повинні складати комбінації антибактеріальних препаратів, до яких чутлива більшість патогенів, роль яких у виникненні ХЕ на сьогоднішній момент задокументована в ряді досліджень [Кулаков В.И. Хронический эндометрит / В.И.Кулаков, А.В.Шуршалина // Гинекология. - 2005. - № 7 (5-6). - С.302-304]. Схеми лікування повинні забезпечувати елімінацію широкого спектра можливих патогенних мікроорганізмів, включаючи внутрішньоклітинні збудники, грамнегативні факультативні бактерії, анаероби і стрептококи. При проведенні антибактеріальної терапії необхідно враховувати, що нерівномірний фіброз стромы ендометрію при ХЕ зумовлює істотне зниження кровотоку через редукцію капілярного русла. Порушення мікроциркуляції призводить до підвищення коагуляційного потенціалу крові, пошкодження судинної ендотеліальної поверхні розвитку локальних мікротромбозів, що і зумовлює неефективність антибактеріальної терапії та підтримку продуктивного запалення.

Тому одним із шляхів оптимізації лікування ХЕ є використання вагінального або ректального шляхів введення лікарських засобів, що дозволяє зменшити дози медикаментозних протизапальних середників при забезпеченні максимально ефективного впливу на вогнище ураження, знизити частоту розвитку побічних системних реакцій, алергізації організму.

Антибіотикотерапія препаратами тетрациклінового ряду (доксидиклін) та макролідами (джозаміцин) у терапевтичному дозуванні впродовж 14 діб проводиться в першу фазу МЦ на фоні застосування ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" (один супозиторій містить 15000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази) по 1 супозиторію 3 рази на добу протягом 3 діб з наступним введенням по 1 супозиторію 2 рази на добу 3 доби і по 1 супозиторію 1 раз на добу 3 доби (загальна тривалість 9 діб).

Лікування патогенетично обґрунтованою антибіотикотерапією на тлі препарату "Дистрептаза" забезпечує проведення відповідної корекції ішемії, тромбозу та запалення на тлі фіброзу стромы. Дистрептаза доведено швидко ліквідує ішемію, значно збільшує концентрацію антибіотиків та імунних клітин у вогнищі запалення, має потужну протизапальну, репаративну дію, що дає змогу ліквідувати безсимптомну персистенцію мікроорганізмів в ендометрії (запалення), розвиток фіброзу стромы ендометрію, таким чином нормалізувати структуру ендометрію та його циклічну трансформацію, сприяє нормалізації гормонального статусу за рахунок відновлення мікроциркуляції.

Механізм дії "Дистрептази" як ферментного препарату, який містить фібринолітик - стрептокіназу (15000 МО) та протеолітик - стрептодорназу (1250 МО), ґрунтується на властивостях активних компонентів: стрептокіназа і стрептодорназа мають тромболітичні і фібринолітичні ефекти, сприяють ліквідації сладж-синдрому, поліпшують мікроциркуляцію та зменшують набряк у вогнищі ураження за рахунок зростання концентрації макрофагів, збільшують доступ антибактеріальних препаратів до джерела запалення. Дистрептаза має сильний протизапальний ефект, поліпшує мікроциркуляцію у вогнищі запалення, знімає набряк, значно збільшує концентрацію антибактеріальних препаратів та імунних клітин у центрі запалення, прискорює лізис мертвих клітин та їх реабсорбцію з джерела запалення, не зачіпаючи, а зберігаючи здорову тканину

Одним з аспектів хронізації запальних процесів є нестача вітаміну D. У клітинах у вогнищі запалення відзначається локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що має виражений захисний характер. На сьогодні встановлено, що  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  стимулює активність супресорних Т-регуляторних клітин, які зумовлюють імунологічну толерантність і процеси, пов'язані з нормальною імплантацією [Sun J. Vitamin D and mucosal immune function / J.Sun // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2010. - Vol.26. - P. 91-595]. Дефіцит вітаміну D визначається як рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  менший за 20 нг/мл, недостатність вітаміну D - як рівень  $25(\text{OH})\text{D}$ , що становить 21-29 нг/мл, рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  вищий за 30,0 нг/мл відповідає нормальному D-статусу організму. Для жінок з ХЕ та порушеннями репродуктивної функції (невиношування вагітності, вторинне безпліддя) характерний дефіцит вітаміну D - рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  становить від 7 нг/мл до 15 нг/мл (при рівнях  $25(\text{OH})\text{D}$  у жінок без порушень репродуктивної функції від 21 до 30 нг/мл). З цієї метою впродовж всього лікувального етапного періоду призначають, препарати вітаміну D, наприклад, препарат Аквадетрим по 500 МО 1 раз на добу.

Серед жиророзчинних антиоксидантних мембранопротекторів вітамін Е (токоферол) відіграє найважливішу роль, має здатність підвищувати рівень природних ліпідних антиоксидантів. Вітамін Е взаємодіє з гідроксильним радикалом, інактивує супероксидні та інгібує ліпідні радикали, захищає від токсичної дії озону, блокуючи породжувані ним радикальні реакції [Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы. - М.: АЛЕВ-В, 2003. - 670 с.]. З цієї метою призначають, наприклад, препарат натурального вітаміну Е Енат 400, який має антиоксидантну дію, бере участь у синтезі білків, проліферації клітин, тканинному диханні, інших найважливіших процесах тканинного метаболізму, попереджає гемоліз еритроцитів, перешкоджає підвищенню проникності і ламкості капілярів. Синтетичні добавки містять dl-альфа-токоферил (DL), а 1 капсула Енат 400 (Мега Лайфсаенсіз ЛТД) (препарат натурального вітаміну Е) містить 400 МО D-альфа-токоферил ацетату.

Ефективність пропонованого способу комплексної етапної терапії хронічного ендометриту у жінок із порушеннями репродуктивного здоров'я була перевірена в умовах комунального закладу Львівської обласної ради Львівського обласного центру репродуктивного здоров'я населення.

Пацієнткам основної групи з ХЕ та порушеннями репродуктивного здоров'я діагностично-лікувальні заходи проводились на основі патогенетично обґрунтованого алгоритму. При виборі тактики проведення початкового етапу лікування виходили з необхідності застосовування середників, які сприяють швидкому надходженню та підвищенню концентрації

антибактеріальних препаратів у вогнищі запалення, не впливають на їх фармакокінетичні властивості. У відповідності до даних вимог та з урахуванням мікроциркуляторних порушень при ХЕ антибіотикотерапія препаратами тетрациклінового ряду (доксидиклін) та макролідами (джозаміцин) у терапевтичному дозуванні впродовж 14 днів проводилась в першу фазу МЦ на фоні застосування ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" по 1 супозиторію 3 рази на добу протягом 3 днів з наступним введенням по 1 супозиторію 2 рази на добу 3 доби і по 1 супозиторію 1 раз на добу 3 доби (загальна тривалість 9 днів).

Впродовж всього етапного періоду лікування призначали вітамін D по 500 МО 1 раз на добу.

З метою відновлення морфофункціональної структури ендометрію, з наступного етапу лікувальних заходів, у другу фазу МЦ на 14 днів призначали вітамін Е по 400 МО 1 раз на добу та мікронізований прогестерон сублінгвально або вагінально в офіційному дозуванні (150 мг на добу при сублінгвальному введенні та 200 мг при вагінальному). Обов'язковим було застосування мікронізованого прогестерону на фоні введення ректальних супозиторіїв Дистрептаза (по 2 супозиторії на добу впродовж 14 днів з 12-14 дня МЦ).

В процесі контролю за ефективністю лікування пацієнток в асептичних умовах у II фазу МЦ проводили пайпель-біопсію ендометрію, яка за чутливістю і специфічністю, в поєднанні з ультразвуковими методами діагностики, не поступається гістероскопічному дослідженню, з роздільним діагностичним вишкрібанням і наступним гістологічним дослідженням вмісту порожнини матки.

Після повного курсу лікування ХЕ, який тривав чотири місяці, пацієнткам рекомендували до зачаття продовжувати прийом вітаміну D та застосовувати у другу фазу МЦ мікронізований прогестерон зі зручним для пацієнток шляхом введення у попередніх рекомендованих дозах.

Пацієнтки групи порівняння отримували антибактеріальну та розсмоктувальну терапію згідно з чинними клінічними протоколами МОЗ України, які стосуються ведення хворих із запальними захворюваннями органів малого таза, безпліддям та невиношуванням вагітності.

Серед 18 пацієнток основної групи з ХЕ та звичним невиношуванням в анамнезі, частота настання вагітності впродовж трьох місяців після завершення курсу лікування склала 83,3 % (15 випадків). У терміні 37-40 тижнів гестації пологами завершилось 12 (80,0 %) вагітностей, при цьому частота розродження шляхом операції кесаревого розтину за показаннями з боку матері склала 41,7 % (5 випадків). Водночас, одна (6,7 %) вагітність завершилась самовільним викиднем до 12 тижнів гестації, у двох (13,3 %) випадках відбулись передчасні пологи у 28 та 34 тижні гестації.

Серед пацієнток групи порівняння, які страждали на звичне невиношування, вагітність в аналізований період діагностована у 5 (62,5 %) жінок, однак у терміні термінових пологів (37-40 тижнів гестації) народили тільки 2 (40,0 %) пацієнтки, у 3 (60,0 %) випадках діагностовано вагітність, що не розвивається, в терміні від 6 до 15 тижнів гестації.

Серед 22 пацієнток основної групи з вторинним безпліддям самостійно завагітніли впродовж перших чотирьох місяців після завершення лікування 10 (45,5 %) жінок, з використанням ДРТ - 8 (36,4 %) пацієнток, серед них відсоток доношування вагітності до 37-40 тижнів гестації склав 77,8 % (14 випадків), у 4 (22,2 %) випадках пацієнтки були розроджені у 33-35 тижнів гестації шляхом операції кесаревого розтину.

У жінок групи порівняння два (28,6 %) випадки вагітностей були наслідком застосування ДРТ при доношуванні до термінів 34 та 36 тижнів і розродженні шляхом кесаревого розтину.

Отже, в цілому ефективність запропонованого діагностично-лікувального ведення пацієнток із ХЕ та порушеннями репродуктивної функції при оцінці за настанням вагітності склала 82,5 % при 46,7 % ( $p < 0,05$ ) у жінок з загальноприйнятими методами лікування, при оцінці за настанням вагітності у жінок з вторинним безпліддям - 81,8 % в основній групі при 28,6 % у групі порівняння. Ефективність запропонованого способу за доношуванням вагітності до термінів гестації 37-40 тижнів з народженням живих доношених новонароджених склала 78,8 % у основній групі та 28,6 % у групі порівняння  $p < 0,001$ ).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб терапії хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивної функції, що включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення медикаментозних препаратів, який **відрізняється** тим, що проводять етапне лікування, тривалість якого складає 4 менструальних цикли (МЦ), впродовж всього лікувального періоду призначають препарат вітаміну D Аквадетрим по 500 МО 1 раз на добу, антиоксиданти та, диференційовано, відповідно до фаз МЦ, послідовно використовують антибіотики і мікронізований прогестерон на тлі введення ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" і після закінчення курсу лікування

хронічного ендометриту пацієнткам рекомендують до зачаття продовжувати прийом препарату вітаміну D Аквадетрим та у другу фазу МЦ - прийом мікронізованого прогестерону в зручному для пацієнток шляху введення у попередніх рекомендованих дозах.

5 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в першу фазу МЦ призначають препарати тетрациклінового ряду (доксидиклін) та макроліди (джозаміцин) у терапевтичному дозуванні впродовж 14 діб на фоні застосування ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" по 1 супозиторію 3 рази на добу протягом 3 діб з наступним введенням по 1 супозиторію 2 рази на добу 3 доби і по 1 супозиторію 1 раз на добу 3 доби.

10 3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що у другу фазу МЦ (з 12-14 дня МЦ) впродовж 14 діб призначають вітамін Е по 400 МО 1 раз на добу та мікронізований прогестерон сублінгвально або вагінально в офіційному дозуванні (150 мг на добу при сублінгвальному введенні та 200 мг при вагінальному) на фоні введення ректальних супозиторіїв "Дистрептаза" (по 2 супозиторії на добу).

15

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601